INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº58

BUSCA REALIZADA EM 24 DE JUNHO DE 2020

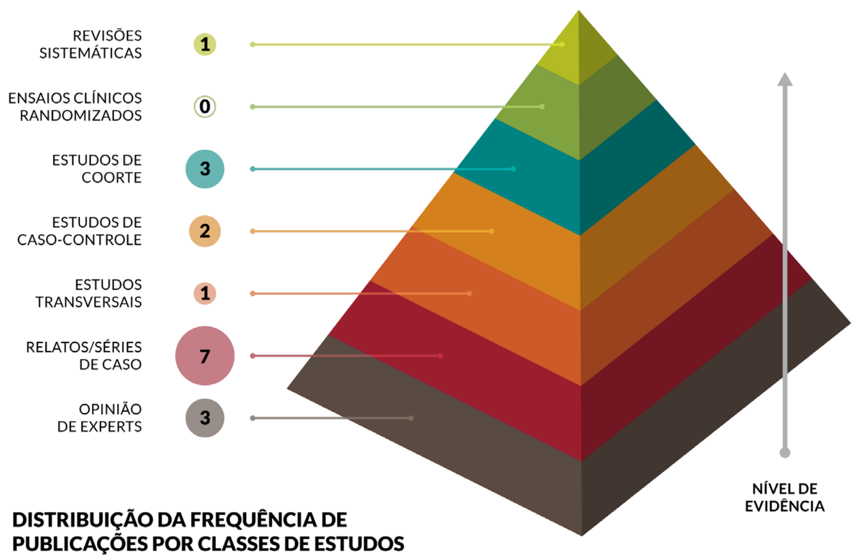
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 17 ARTIGOS E 16 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:



DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

VACINA BCG

ESTUDO ECOLÓGICO \ SUÉCIA

Na ausência de uma vacina contra SARS-CoV-2, é urgente saber se os efeitos não específicos da BCG podem ser aproveitados como tratamento profilático substituto. Neste estudo, usando o método de regressão de descontinuidade (RD), os autores aproveitaram uma mudança na política de vacinação da Suécia para investigar associação entre a vacinação BCG na infância e os casos de Covid-19, hospitalizações e óbitos per capta para coortes nascidas imediatamente antes e logo após abril de 1975, representando 1.026.304 e 1.018.544 indivíduos, respectivamente. Nessa data, a Suécia interrompeu seu programa de vacinação com BCG para recém-nascidos, levando a uma queda drástica na taxa de cobertura vacinal de 92% para 2% para coortes nascidas logo antes e logo após a mudança. Os resultados sugerem que a vacinação com BCG não afeta o número de casos com COVID-19 por 1000 habitantes para indivíduos nascidos em 1975. Conclusões semelhantes se aplicam quando se observa o número de internações por COVID-19 por 1.000 habitantes e o número de mortes por COVID-19 por 1.000 habitantes. Os efeitos da política de vacinação BCG em casos por 1.000 habitantes e hospitalizações por 1000 habitantes não são estatisticamente diferentes de 0. Com base nos intervalos de confiança, podemos rejeitar com 95% de confiança que a vacinação universal com BCG reduz o número de casos por 1000 habitantes em mais de 0,409, um efeito equivalente a 13% do número de casos por 1000 habitantes na coorte de 1975. Para o número de hospitalizações por 1000 habitantes, o efeito que podemos rejeitar é igual a 15% do número de hospitalizações por 1000 habitantes na coorte de 1975. O estimador de RD não pôde ser calculado para o resultado de mortes. Então, foi apenas comparado o número de mortes por COVID-19 por 1.000 habitantes nas coortes anuais de nascimento de 1972–1973–1974 e 1975–1976–1977 usando um teste t padrão, que mostrou que a diferença entre as mortes por 1.000 habitantes dos dois grupos não é diferente de 0. Segundo os autores, comparar casos de COVID-19 entre dois grupos muito semelhantes de pessoas do mesmo país permite que o estudo fique livre de todos os fatores de confusão vinculados às diferenças entre países, gêneros ou status socioeconômico que geralmente estão presentes em estudos observacionais. Por fim, este trabalho exemplifica o potencial de influência de políticas de saúde anteriores e técnicas estatísticas projetadas pelas ciências sociais para responder às perguntas atuais de saúde.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação de estudos ecológicos. Uma análise crítica permite observar que o processo utilizado para levantamento dos dados foi descrito de maneira superficial. Além disso, apesar dos autores afirmarem que comparar casos de COVID-19 entre dois grupos muito semelhantes de pessoas do mesmo país permite que o estudo fique livre fatores de confusão, não é possível garantir, já que dentro da população de um país também há diferenças. O estudo foi realizado em uma população com características mais homogêneas tornando difícil a extrapolação dos dados para outros países, e o efeito protetor da vacinação pode ser diferente nas populações. Para avaliar o efeito protetor de uma vacinação em uma nova patologia como a COVID-19 são necessários estudos recentes como ensaios clínicos randomizados.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

GLICOCORTICOIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA (COM METANÁLISE) \ *CHINA*

Nesta revisão sistemática, os autores buscaram avaliar a eficácia e segurança do uso de corticoides para o tratamento da COVID-19. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos de coorte que avaliaram a eficácia e segurança de glicocorticoides em crianças e adultos com COVID-19, síndrome respiratória aguda grave (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), e realizaram metanálises dos principais indicadores identificados nos estudos. A pesquisa levantou 23 estudos, incluindo um ECR e 22 estudos de coorte, com um total de 13.815 pacientes. Em adultos com COVID-19, o uso de glicocorticoide sistêmico não reduziu a mortalidade [razão de risco (RR) = 2,00, intervalo de confiança de 95% (IC): 0,69 a 5,75, I2 = 90,9%] ou a duração da inflamação pulmonar [diferença média ponderada (ADM) = -1 dias, IC 95%: -2,91 a 0,91], enquanto foi encontrada uma redução significativa na duração da febre (ADM =-3,23 dias, IC 95%: -3,56 a -2,90). Nos pacientes com SARS, os glicocorticoides também não reduziram a mortalidade (RR = 1,52, IC 95%: 0,89 a 2,60, I2 = 84,6%), duração da febre (ADM = 0,82 dias, IC 95%: -2,88 a 4,52, I2 = 97,9%) ou duração da absorção da inflamação pulmonar (ADM = 0,95 dias, IC 95%: -7,57 a 9,48, I2 = 94,6%). O uso de terapia sistêmica com glicocorticoide prolongou a duração da internação em todos os pacientes (COVID-19, SARS e MERS). Os autores concluem que a terapia com glicocorticoides reduz a duração da febre, mas não a mortalidade, a hospitalização ou a absorção de inflamação pulmonar. Além disso, uso prolongado de glicocorticoides em altas doses aumentou o risco de reações adversas, como coinfecções, portanto, segundo os autores, o uso rotineiro de glicocorticoides sistêmicos para pacientes com COVID-19 não pode ser recomendado.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 14/16 critérios foram atendidos. Não há declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e a lista dos estudos excluídos das análises não foi apresentada. Por fim, é relevante apontar que a maioria dos estudos analisados corresponde ao tratamento de SARS e MERS, não da COVID-19 exclusivamente, o que requer cautela na interpretação dos resultados.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ÍNDIA*

Trata-se de um estudo de coorte entre profissionais de saúde expostos a pacientes com COVID-19, em um centro de atendimento na Índia, onde houve um surto abrupto de casos entre o pessoal de plantão. O estudo comparou as taxas de incidência de infecção por SARS CoV-2, confirmada por RT-PCR, entre dois grupos de profissionais: aqueles que tomaram voluntariamente a hidroxicloroquina (HCQ) antes da exposição (grupo teste) versus profissionais que não fizeram uso da HCQ (grupo controle). Todos os participantes com histórico de contato verificável foram testados para COVID-19 (RT-PCR), entre os dias 7 e 14 da suspeita de exposição. Os autores informaram que os dois grupos

eram comparáveis em termos de idade, sexo, comorbidades, grau e tipo de exposição a pacientes com COVID-19. No geral, 106 profissionais de saúde foram avaliados neste estudo, dos quais 54 fizeram uso de HCQ, e o restante (52) não. Como resultado, os autores informam que a análise comparativa da incidência de infecção entre os dois grupos demonstrou que o uso voluntário de HCQ foi associado a menor probabilidade de desenvolver infecção por SARS-CoV-2, em comparação com aqueles que não utilizaram HCQ (X_2 = 14,59, p < 0,001). Observou-se que a profilaxia com HCQ pré-exposição foi associada a uma redução de 80,7% no risco de adquirir uma infecção por SARS-CoV-2. Não foram observados efeitos adversos graves em nenhum dos usuários de HCQ. Os autores concluem que o consumo voluntário de HCQ como profilaxia pré-exposição pelos profissionais de saúde está associado a uma redução estatisticamente significativa no risco de infecção por SARS-CoV-2. Por fim, destacam a necessidade de examinar essa associação com mais detalhes, a partir de uma amostra maior, usando ensaios clínicos randomizados (ECR).[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* 07/11 critérios foram atendidos. Os dados sobre perfil demográfico, como idade, sexo, presença de comorbidades e uso de profilaxia com hidroxicloroquina foram autorelatados pelos participantes, o que pode ser considerado como uma fonte de viés. As doses de HCQ utilizadas pelo grupo teste não foram mencionadas no artigo. O tempo de acompanhamento dos participantes não foi relatado, portanto, não é possível avaliar se este acompanhamento foi completo, e suficientemente longo para que o desfecho (infecção por SARS CoV-2) ocorresse em ambos os grupos. Nenhuma estratégia para lidar com possível perda de seguimento foi mencionada no artigo. O estudo previa a inclusão de 128 participantes, contudo apenas 106 foram incluídos nas análises. O efeito desse menor número amostral, com consequente efeito sobre o poder estatístico do teste, não foi considerado pelos autores na apresentação dos resultados. Há ainda a possibilidade de que outros fatores de confusão não tenham sido considerados nas análises. Por fim, os próprios autores alertam que esses resultados se aplicam apenas a indivíduos jovens e saudáveis, sem condições de saúde subjacentes relevantes. Por isso, recomendam que validações adicionais, por meio de ensaios clínicos randomizados, sejam realizadas, a fim de confirmar esses achados.

DEXAMETASONA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *REINO UNIDO*

Os pacientes foram designados para tratamento padrão ou para dexametasona 6 mg uma vez ao dia por até 10 dias. Os participantes e a equipe do estudo não estavam cegos para o tratamento. O desfecho primário foi mortalidade por todas as causas em 28 dias, os desfechos secundários foram tempo para alta hospitalar, e o desfecho composto foi recebimento subsequente de ventilação mecânica invasiva + morte. Dos pacientes elegíveis, 2.104 foram randomizados para dexametasona e 4.321, para o tratamento usual. A idade média foi de 66,1 anos e 36% eram do sexo feminino.

Nesta análise, 82% dos pacientes tiveram infecção por SARS-CoV-2 confirmada. Na randomização, 16% estavam recebendo ventilação mecânica invasiva ou oxigenação extracorpórea por membrana, 60% estavam recebendo apenas oxigênio e 24% não estavam recebendo oxigênio suplementar. O período médio de tratamento com dexametasona foi de 6 dias. O uso de azitromicina foi semelhante nos dois braços (23% *vs.* 24%) e poucos pacientes receberam hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir ou antagonista de interleucina-6. Menos pacientes alocados à dexametasona tiveram mortalidade em 28 dias do que no grupo de tratamento habitual (21.6 % no grupo dexametasona *vs.* 24,6% no tratamento habitual; razão de taxas = 0,83; IC 95%: 0,74 a 0,92; $p < 0,001$). Houve tendência de maior benefício entre os pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva na randomização ($p < 0,001$). A dexametasona reduziu a mortalidade em 28 dias em 35% nos pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva (razão de taxas = 0,65 [IC 95% 0,51 a 0,82]; $p < 0,001$) e em 20% nos pacientes que receberam oxigênio sem ventilação mecânica invasiva (razão de taxas = 0,80 [95 % CI 0,70 a 0,92]; $p = 0,002$). No entanto, não houve evidência de benefício entre os pacientes que não estavam recebendo suporte respiratório (razão de taxas = 1,22 [IC95% 0,93 a 1,61]; $p = 0,14$). A alocação de dexametasona foi associada a menor duração da hospitalização do que os cuidados usuais (mediana 12 dias *vs.* 13 dias) e uma maior probabilidade de alta dentro de 28 dias (razão de taxa 1,11 [IC 95% 1,04 a 1,19]; $p = 0,002$) com o maior efeito entre aqueles que receberam ventilação mecânica invasiva na linha de base ($p = 0,002$). Os autores concluem que o tratamento com dexametasona reduziu a mortalidade em 28 dias em pacientes com COVID-19 que estavam recebendo suporte respiratório, mas não entre os pacientes que não precisaram de oxigênio.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com o Risco de viés da Cochrane, o estudo tem risco de viés moderado, conforme julgamento abaixo:1. Geração de sequência aleatória: baixo risco de viés, pois foi baseada em sistema web. 2. Ocultação da alocação: risco de viés incerto, pois fala que foi realizado, mas não revela como.3. Cegamento de participantes e profissionais: alto risco de viés, pois ambos sabiam sobre o tratamento.4. Cegamento de avaliadores de desfecho: risco de viés incerto, não há informação suficiente para julgar. 5. Desfechos incompletos: baixo risco de viés, pois as perdas não foram significantes.6. Relato de desfecho seletivo: baixo risco de viés, os desfechos previstos foram relatados. 7. Outras fontes de viés: baixo risco de viés.

COORTE

METFORMINA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesta coorte retrospectiva, os autores avaliaram se o tratamento com metformina reduziu a mortalidade de pacientes com diabetes tipo 2 e/ou com obesidade, diagnosticados com COVID-19, e se houve alguma interação relacionada ao sexo dos pacientes. Um total de 6256 pessoas foram incluídas no estudo, sendo que 2333 pacientes relataram uso de metformina e 3923 não fizeram uso desse antidiabético. A mediana de idade dos pacientes do grupo metformina foi de 73 (IQR 66–80) anos, enquanto a mediana de idade do grupo controle foi de 76 (IQR 67–84) anos. As

mulheres correspondiam a 48,4% dos pacientes do grupo metformina e a 55,4% dos pacientes do grupo controle. Nos pacientes do grupo metformina, 99,3% dos pacientes tinham diabetes tipo 2 e no grupo controle essa porcentagem foi de 94,8%. A hipertensão foi relatada em 56,3% e 60,4% nos grupos metformina e controle, respectivamente. O uso de metformina foi significativamente associado à diminuição da mortalidade em mulheres em regressão logística, OR = 0,792 (IC 95%: 0,640–0,979, *p* = 0,031), modelo de efeitos mistos, OR = 0,780 (IC 95%: 0,631–0,965, *p* = 0,022), Modelo de riscos proporcionais de Cox, HR = 0,785 (IC 95%: 0,650–0,951, *p* = 0,013) e modelo de propensão correspondente, OR = 0,759 (IC 95%: 0,601–0,960, *p* = 0,021). Nas análises não ajustadas de homens e mulheres com diabetes tipo 2 ou obesidade, a metformina não foi significativamente associada à diminuição da mortalidade, OR = 0,859 (IC 95%: 0,737–1,002), nem pelos modelos de riscos proporcionais de Cox, HR = 0,808 (IC 95%: 0,651–1,003). A metformina foi significativamente associada à diminuição da mortalidade em mulheres com diabetes tipo 2 ou obesidade no modelo de fragilidade compartilhada minimamente ajustada de Cox, OR = 0,790 (IC 95%: 0,637–0,978) e no modelo correspondente à propensão, OR = 0,744 (IC 95%: 0,565–0,980). Os autores concluem que a metformina foi significativamente associada à redução da mortalidade em mulheres com obesidade ou diabetes tipo 2 hospitalizados com COVID-19. No entanto, estudos prospectivos são necessários para entender os mecanismos e a causalidade desses achados.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 11 de 11 critérios foram atendidos. No entanto, os autores relatam não garantir o uso da metformina pelos pacientes por pelo menos 90 dias nos últimos 12 meses, conforme critério de inclusão. Além disso, pacientes do grupo controle também poderiam ter feito uso desse medicamento, devido ao seu baixo custo e a não necessidade de receita para compra do fármaco. Por fim, os autores mencionam que o estudo retrospectivo está sujeito a vieses e fatores de confusões.

PLASMA CONVALESCENTE

OBSERVACIONAL TRANSVERSAL \ *CHINA*

A COVID-19 ainda não tem agentes terapêuticos específicos, especialmente para pacientes graves ou críticos. Para avaliar de forma abrangente a eficácia, segurança e indicações da terapia por transfusão de plasma convalescente (CPT) em pacientes com COVID-19 graves ou críticos, foram analisadas as características clínicas, laboratoriais e radiológicas de 1.568 pacientes no hospital Huoshenshan, em Wuhan, dos quais 138 pacientes receberam CPT. O tempo médio desde o primeiro sintoma até a CPT foi de 45 dias. 2,2% e 4,1% dos casos morreram no grupo CPT e no grupo de tratamento padrão, respectivamente. 2,4% e 5,1% dos pacientes no CPT e no grupo de tratamento padrão foram admitidos na UTI eventualmente. 70% dos pacientes que apresentaram sintomas respiratórios graves melhoraram e tiveram o suporte de oxigênio removido dentro de 7 dias após a CPT. As cargas virais e a concentração da proteína C-reativa (PCR) diminuíram significativamente ($p < 0,001$), a porcentagem de linfócitos aumentou ($p = 0,006$) e 76,8% dos casos tiveram melhorias radiológicas em 14 dias após a CPT. Pacientes com maior porcentagem de linfócitos e menor porcentagem de

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

neutrófilos e concentração de PCR responderam melhor à CPT ($p < 0,05$). A CPT, mesmo após duas semanas (mediana de 45 dias) de início dos sintomas, poderia melhorar os sintomas e a mortalidade em pacientes com COVID-19 graves ou críticos. Os autores concluem ter encontrado evidências de uma melhora significativa de pacientes tratados com CPT, que fornecem informações importantes para a prática clínica no tratamento da COVID-19.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, cada estudo, individualmente, atendeu 6/8 critérios. Os autores não consideraram fatores de confusão nas suas análises e, por isso nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com esses em nenhum dos estudos propostos. Deve-se mencionar que foi feita uma análise do período no qual os pacientes receberam o plasma convalescente, porém não houve uma descrição detalhada do período e razões que levaram a decisão da adoção desta terapia. Também não foi mencionado os tratamentos concomitantes empregados.

VÁRIOS MEDICAMENTOS

OBSERVACIONAL TRANSVERSAL \ FRANÇA

Neste estudo transversal, os autores avaliaram a frequência de infecções graves por COVID-19, definidas como hospitalização ou morte, em pacientes com psoríase em uso de tratamentos sistêmicos e biológicos (TSB), principalmente nos quatro meses após o início do TSB. Durante as consultas dos pacientes, os dados demográficos, os tratamentos atuais da psoríase e o período de tratamento (inicial [antes de 4 meses]; ou de manutenção [a partir do 5° mês]), as comorbidade e informações sobre um diagnóstico clinicamente confirmado de COVID-19 foram coletados. No geral, os dados de 1418 pacientes foram incluídos. Dentre esses, 300 estavam recebendo metotrexato, 26 ciclosporina, 4 acitretina, 48 apremilast, 25 etanercept, 165 adalimumabe, 40 infliximabe, 8 certolizumabe pegol, 240 ustekinumabe, 206 secukinumabe, 112 ixekizumabe, 38 brodalumabe, 146 guselkumabe, 25 risankizumabe e 35 combinação de metotrexato e imunobiológico. No total, 22,4% dos pacientes em terapia sistêmica e 13,8% em produtos biológicos interromperam o tratamento durante a pandemia. Foram relatados 5 casos de pacientes com infecção por COVID-19 que necessitaram de hospitalização. Ou seja, 0,35% dos pacientes apresentaram uma forma grave de COVID-19, necessitando de hospitalização, 60% dos quais (todos em UTI) apresentaram outros fatores de risco para infecção grave. Dois pacientes foram hospitalizados, devido ao TSB, considerados no início da pandemia como fator de risco para uma forma grave de infecção por COVID-19. Não houve diferença significativa no número de casos graves de COVID-19, entre os pacientes que estavam no período inicial do TSB (1 em 230 pacientes) e os que estavam no período de manutenção (4 em 1188 pacientes) (teste de Fisher $p = 0,58$, OR = 1,29 [IC 95% 0,03–13,4]). Em conclusão, os autores informam que este estudo fornece os primeiros dados que mostram que não há incidência aumentada de COVID-19 grave em pacientes com psoríase que recebem TSB, tando em período inicial de tratamento, quanto em tratamento de manutenção. Segundo os autores, os resultados apresentados podem permitir que os médicos iniciem, caso a caso, TSB em pacientes com psoríase grave no contexto da pandemia de COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* 03/08 critérios foram atendidos. Trata-se de um estudo transversal publicado sob forma de Carta ao Editor, o que pode explicar a falta de inúmeras informações importantes. Apesar de ter sido descrito que foram incluídos no estudo pacientes adultos com psoríase que recebem tratamento sistêmico e biológico, nenhum outro critério de inclusão foi mencionado. As informações sobre os participantes do estudo e o cenário foram parcialmente descritos. Embora alguns fatores de risco tenham sido identificados, não fica claro se estratégias para lidar com esses fatores foram utilizadas nas análises. Não há informação sobre os métodos estatísticos utilizados. Por fim, a ausência de um grupo controle e a falta de confirmação sorológica ou por RT-PCR de todos os casos prováveis de COVID-19 foram limitações adicionais deste estudo.

AZITROMICINA/HIDROXICLOROQUINA, DEXMEDETOMIDINA E PROPOFOL

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Os autores referem que a lesão miocárdica aguda é considerada a manifestação cardíaca mais comum em pacientes com a COVID-19. Entretanto, não há muitos relatos sobre o desenvolvimento de bradicardia sinusal em pacientes com COVID-19. Discorrem sobre uma série de casos de quatro pacientes internados na UTI e todos positivos para teste de PCR para pneumonia por COVID-19 , apresentando insuficiência respiratória hipóxica aguda grave, e com intubação e ventilação mecânica presentes. As idades dos pacientes foram de (1–4): 55, 60, 78 e de 73 anos, respectivamente. Dois pacientes eram do sexo masculino e dois do sexo feminino. Os pacientes 1 e 2 não apresentavam comorbidades cardiovasculares (CV) documentadas. Os pacientes 3 e 4 tinham doença arterial coronariana subjacente, hipertensão e hiperlipidemia. Nenhum apresentava história prévia de arritmias (bradi ou taquicardia). O início da bradicardia sinusal nos pacientes 1, 2 e 3 foram nos dias nove, 15 e cinco da admissão hospitalar, respectivamente. No paciente 4 ocorreu três episódios de bradicardia, dias 10–11, dias 13–14 e dias 16–18 da admissão. Os episódios de bradicardia dos pacientes duraram de um a 14 dias. Todos os quatro pacientes estavam em uso de propofol em algum momento da bradicardia. Os pacientes 1, 2 e 3 também receberam dexmedetomidina. Todos os pacientes iniciaram azitromicina/hidroxicloroquina no dia da admissão, exceto o paciente 2 que iniciou apenas hidroxicloroquina por ter um intervalo QT corrigido (QTc) 539 milissegundos (ms) na admissão. Os pacientes desenvolveram mais episódios de bradicardia enquanto não estavam em uso desses medicamentos. Os autores concluem que a infecção por SARS-CoV-2 apresenta um potencial de induzir uma bradicardia transitória, como observado nos casos apresentados, embora a etiologia possa ser multifatorial. Além disso, em pacientes com doenças cardiovasculares, a vigilância deve ser rigorosa ao saber que a bradicardia é uma das sequelas da COVID-19, bem como pode ser um sinal de alerta para o início da tempestade de citocinas. Por fim, embora deva ser mais investigado, a bradicardia poderia ser um possível preditor de um pior desfecho da COVID-19.[8]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Case Series* 9/10 critérios foram atendidos e 1/10 não foi aplicável. A descrição dos casos foi bem conduzida, embora para a inclusão consecutiva dos pacientes não ficou claro se todos que tinham os critérios de elegibilidade e que foram admitidos no hospital na data da inclusão de casos.

LOPINAVIR E RITONAVIR, METILPREDNISOLONA E TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Nesse estudo, os autores relatam o caso de uma mulher de 72 anos com histórico de artrite reumatoide (AR) há quase 30 anos. Ela havia tomado leflunomida (20 mg, via oral, uma vez por dia) por 10 anos e hidroxicloroquina (HCQ) (0,2 g, via oral, duas vezes ao dia) por 1 ano. Esta paciente relatou febre (< 38°C), tosse, expectoração e leve falta de ar. Exame de tomografia computadorizada (TC) demonstrou pneumonia no lobo superior direito dos pulmões. O teste de COVID-19 confirmou a infecção por SARS-CoV-2 na paciente. Após tratamento com antivirais (lopinavir/ritonavir) e glicocorticoides (metilprednisolona), a paciente se recuperou. No entanto, voltou a sofrer dos sintomas da COVID-19 alguns dias depois. Novamente foi iniciado um tratamento com antivirais e glicocorticoides que melhoraram o quadro clínico da paciente. No entanto, mais uma vez ela voltou a apresentar sintomas da COVID-19 dias após a interrupção dos medicamentos. A paciente, então, foi transferida para outro hospital, onde iniciou tratamento com tocilizumabe (400 mg, via intravenosa). Infelizmente, a condição da paciente piorou, de modo que os médicos concluíram que esse agravamento não poderia ser explicado exclusivamente pela infecção por SARS-CoV-2. Uma equipe multidisciplinar discutiu o caso e sugeriram que a paciente poderia estar infectada por um outro patógeno. Iniciou-se, então, terapias antivirais, antibacterianas e antifúngicas, concomitantemente. A paciente melhorou gradativamente e recebeu alta algumas semanas após o início do novo tratamento. Como conclusão, os autores recomendam atenção redobrada ao tratar pacientes com sistema imunológico desregulado, como foi o caso dessa paciente com AR e COVID-19, uma vez que é necessário balancear as terapias para as diferentes comorbidades dos pacientes.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 07/08 critérios foram atendidos. As características demográficas da paciente foram superficialmente descritas. As informações sobre a condição clínica do paciente, antes e após as intervenções, bem como os métodos diagnósticos e tratamentos utilizados, foram descritos de forma completa e detalhada. Por fim, os próprios autores alertam que novas investigações devem ser realizadas, a fim de confirmar as observações feitas a partir deste relato de caso.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

INTERFERON α-2B

RELATO DE CASO \ *CHINA*

As características clínicas e o tratamento de crianças com COVID-19 não são claros e são pouco estudados. Os autores relatam os casos de três crianças com infecção por COVID-19, com idades entre 2 e 12 anos, que foram acompanhadas prospectivamente desde a internação até a alta. Seus sintomas iniciais não eram específicos e variavam de febre persistente à tosse, mas não incluíam dores musculares, coriza ou sintomas gastrointestinais, como diarreia. Um paciente apresentou tosse leve e outro apresentou infecção por bronquiolite na admissão no hospital. Na admissão, todas as crianças foram tratadas com interferon α-2b por aerossolização (20 μg/kg) duas vezes ao dia. Foi decidido pela não utilização de lopinavir/ritonavir pois os médicos consideraram possíveis efeitos colaterais. Dois pacientes precisaram de inalação de oxigênio. Após a terapia, os sintomas dos pacientes foram aliviados e não foram observados efeitos adversos. Todos os pacientes tiveram uma recuperação completa, sem evidência clínica de radiografias de tórax indicando impacto na função pulmonar. Nenhum paciente apresentou recorrência de RNA positivo ou pós-sintomas no seguimento de quatro semanas após a alta hospitalar. Os autores concluem que seus achados sugerem que os sintomas de COVID-19 em crianças são inespecíficos e, por isso, sintomas clínicos estritos não devem ser usados para diagnosticar crianças. Contudo, o prognóstico a longo prazo de crianças infectadas com a infecção por COVID-19 é favorável.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 6/8 critérios foram atendidos. As características demográficas dos pacientes não foram claramente descritas e o histórico clínico não foi apresentado ao longo de uma linha do tempo.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *TURQUIA*

Trata-se do relato de caso de um homem de 51 anos, sem comorbidades e não fumante, que na internação tinha febre, tosse seca, dispneia, taquipneia, com uma saturação de oxigênio de 88%. Rapidamente, o paciente desenvolveu uma síndrome respiratória aguda grave e foi intubado com urgência no mesmo dia da internação. A tomografia computadorizada do tórax mostrou pneumonia intersticial bilateral e o RT-PCR do *swab* nasofaríngeo foi positivo para SARS-CoV-2. Os testes laboratoriais mostraram aumento de proteína C-reativa (PCR): 2386 mg/L (VR: 0,0–5,0 mg/L), lactato desidrogenase (LDH): 890 U/L (VR: 240–480 U/L), ferritina: 6045,6 ng/mL (VR: 30–400 ng/mL) e dímero-D: 2890 ng/mL (> 500 ng/mL). Foram administrados hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, ceftriaxona e heparina de baixo peso molecular. Cinco dias depois, as condições clínicas do paciente se deterioraram e foi decidido administrar uma dose intravenosa de tocilizumabe (8 mg/kg). Uma segunda infusão na mesma dosagem foi repetida após 12 h. Um dia após a infusão de tocilizumabe, as concentrações de PCR, LDH, ferritina e dímero-D diminuíram (87,9 mg/L; 631 U/L; 3915,5 ng/

mL e 778 ng/mL, respectivamente). Após 3 dias a tomografia computadorizada do tórax mostrou uma melhora significativa. Dois dias depois, o paciente foi extubado e transferido para a unidade de medicina pulmonar, com um valor normal de LDH, PCR de 11,9 mg/L, um valor de ferritina de 1505,9 ng/mL e dímero D de 1630 ng/mL. A interleucina-6 foi medida 1 dia antes da infusão de tocilizumabe e após 3, 5 e 7 dias, mostrando uma diminuição progressiva de 201 pg/mL para 139, 42 e 33 pg/mlL respectivamente (1–13,1 pg/mL são considerados valores normais em caucasianos). Vinte dias após a admissão, o paciente recebeu alta sem necessidade de suplementação de oxigênio. Os autores concluíram que o tocilizumabe pode ser útil no tratamento do estado hiperinflamatório e do ataque de citocinas associado a formas graves de COVID-19; no entanto, os resultados de ensaios clínicos randomizados são necessários.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 5/8 critérios foram atendidos. As características demográficas dos pacientes não foram claramente descritas, possíveis efeitos adversos não foram identificados e discutidos e os autores não discutem possíveis lições aprendidas com este relato de caso.

RITUXIMABE

RELATO DE CASO \ *BÉLGICA*

Especula-se que tratamentos imunossupressores podem dificultar a depuração viral em casos de COVID-19. Por outro lado, levantou-se a hipótese de que imunossupressores inibem respostas imunes hiperativas, responsáveis por desencadear uma tempestade de citocinas, frequentemente associada à deterioração clínica observada na infecção por SARS CoV-2. Neste estudo, os autores apresentam o relato de caso de uma paciente de 33 anos, formalmente diagnosticada com COVID-19 enquanto estava em tratamento com o agente anti-CD20, rituximabe (curso intravenoso único de 1000 mg) para um quadro de esclerose múltipla (EM). Admitida por causa da progressão clínica da EM, a paciente desenvolveu febre, dor muscular, dor de cabeça, tosse produtiva e dispneia leve, 7 dias após internação. A análise sanguínea identificou alteração nos valores de proteína C reativa (PCR), linfopenia e neutropenia, diferente dos valores basais na admissão. A análise do *swab* nasofaríngeo por RT-PCR confirmou o diagnóstico de infecção por SARS CoV-2. Medidas estritas de isolamento foram aplicadas. A paciente se recuperou totalmente sob tratamento sintomático, aproximadamente 1 semana após diagnóstico da COVID-19; os níveis de SaO2 permaneceram > 96% durante todo o período da doença. A análise sanguínea demonstrou uma restauração (quase) completa das anormalidades acima mencionadas. A imunologia celular adicional, realizada 1 semana após o diagnóstico da COVID-19, mostrou números não afetados de linfócitos CD4 + e CD8 + T, bem como de células NK. Os níveis de células B CD19 + foram, como esperado com o rituximabe, reduzidos para 0,3% da população total de linfócitos (faixa normal de 5,0 a 20,0%). Foi observada hipogamaglobulinemia ((7.11 g/L,) e valores elevados de dímeros D (738 µg/L), de acordo com dados anteriores de pacientes com COVID-19. Os autores defendem que a modulação das vias de produção das citocinas (IL2, IL7, TNF-alfa, etc.) pode ser benéfica na abordagem da COVID-19, mas alertam que o papel preciso do rituximabe ainda precisa ser elucidado. Informam que infecção por SARS-CoV-2 não se traduz necessariamente

em um prognóstico ruim em pacientes com EM que estão recebendo agentes depleção de células B. Entretanto, afirmam que dados adicionais e avaliações mais abrangentes são necessários para confirmar os resultados apresentados.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 06/08 critérios foram atendidos. Como limitações, observou-se que as características clínicas da paciente foram parcialmente descritas, e não houve informações sobre possíveis eventos adversos (danos) ou imprevistos durante internação e tratamento da paciente.

IXEKIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Trata-se do relato de caso de um homem de 46 anos com síndrome de Brugada tipo I e hipertensão arterial, e com COVID-19, recentemente tratado com ixekizumab 80 mg, após ineficácia secundária de ustekinumab 45 mg para psoríase em placas crônica moderada a grave. Uma semana após a primeira dose de ixekizumab, o paciente desenvolveu febre e mal-estar. Um *swab* nasofaríngeo confirmou resultado positivo para SARS-CoV-2. Após 4 dias do início dos sintomas, foi admitido com dispneia e dor no peito. A saturação de oxigênio foi de 90% e o ultrassom torácico foi consistente com pneumonia intersticial bilateral; a radiografia de tórax não mostrou opacidades pulmonares ou derrame pleural. O paciente foi hospitalizado e tratado com hidroxicloroquina (400 mg 2x/dia no 1º dia, seguido de 200mg 2x/dia), ceftriaxona (1g 2x/dia) e oxigenação via CPAP, em ventilação prona. Antivirais não foram administrados devido ao risco de arritmia. A febre desapareceu após 14 dias, permitindo a transição do CPAP para oxigênio de baixo fluxo. O paciente recebeu alta após 22 dias, com saturação de 97% de oxigênio no teste de caminhada. Os autores utilizam esse caso para discutir o papel de medicamentos anti-inflamatórios sobre o curso da COVID-19. Abordam brevemente o papel do tocilizumab (anti-IL6) e do adalimumab (anti-TNF), e informam que, como o paciente interrompeu o ixekizumabe (um anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-17A, com propriedades anti-inflamatórias) após a primeira injeção de 160 mg, não é possível especular sobre seu papel no curso da COVID-19. Segundo os autores, parece improvável que seu uso tenha sido útil na prevenção de um curso complicado da infecção por SARS CoV-2. Alertam, por fim, que a prática clínica para o tratamento da psoríase com este fármaco deve seguir os dados atualmente disponíveis sobre o perfil geral de segurança e as indicações licenciadas de ixekizumab, antes que novas diretrizes baseadas em evidências sejam definitivamente emitidas.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 03/08 critérios foram atendidos. Trata-se de um relato de caso publicado sob forma de Carta ao Editor, o que pode explicar a ausência de várias informações importantes no artigo. As características demográficas do paciente, sua condição clínica antes e após a intervenção, a apresentação do caso em uma linha do tempo, bem como os métodos diagnósticos e de avaliação, foram descritos de forma superficial.

ANAKINRA

RELATO DE CASO \ ESPANHA

O estudo traz o relato de um caso de pneumonia grave por COVID-19 tratada com anakinra (antagonista do receptor de IL-1 recombinante ou IL-1Ra) por via subcutânea. Homem de 47 anos, não fumante, com histórico de asma bem controlada e não tratada, e com provável intolerância a glicocorticoides, foi admitido com sete dias de história de febre e tosse seca , juntamente com falta de ar nos últimos três dias. O exame físico revelou pressão arterial normal, febre (38,3 °C), taquipneia (25 respirações por minuto) com saturação de oxigênio de 92%. Um teste por reação em cadeia da polimerase (*swab* nasofaríngeo) confirmou a infecção por SARS-CoV-2. Uma radiografia de tórax mostrou opacidades bilaterais, irregulares e nebulosas nos campos médio e inferior do pulmão. Os exames laboratoriais revelaram linfopenia (630 células/µl), aumento da PCR (140 mg/l; faixa normal de 0 a 5 mg/l), ferritina (807 ng/ml; faixa normal de 20 a 300 ng/ml), IL-6 (12,5 pg/ml; valor normal < 1,8 pg/ml), lactato desidrogenase sérica (360 U/l; faixa normal 14–280 U/l) e triglicerídeos (374 mg/dl; faixa normal 25-200 mg/dl). Contagem normal de plaquetas (303 000/µl) e elevado dímero-D (1773 ng/ml; valor normal < 500 ng/ml) também foram detectados. No primeiro dia, iniciou-se o tratamento com azitromicina, hidroxicloroquina, enoxaparina 40 mg/dia e oxigenoterapia. No dia 4, a condição respiratória piorou. A angiografia pulmonar por tomografia computadorizada revelou opacidades pulmonares difusas bilaterais envolvendo todos os lobos com áreas dispersas de opacidade em vidro fosco. Posteriormente, o anakinra foi iniciado com 100 mg a cada 6 h por via subcutânea. Nenhum glicocorticoide foi administrado. Observou-se melhora rápida e progressiva da febre e manifestações respiratórias, com estabilização clínica sustentada e normalização dos parâmetros inflamatórios após 10 dias. Nesse momento, a dose de anakinra foi reduzida para 100 mg a cada 8 h, até completar 14 dias. Finalmente, no dia 19, o paciente recebeu alta sem necessidade de suplementação de oxigênio. A radiografia de tórax nesse momento mostrou clara melhora dos infiltrados pulmonares. Não foram observadas reações adversas ou anormalidades laboratoriais atribuídas ao anakinra. Em conclusão, os autores afirmam que este foi o primeiro caso de pneumonia grave associada ao COVID-19, tratada com sucesso apenas com anakinra subcutâneo, sem problemas de segurança. Espera-se que resultados de ensaios clínicos sejam revelados em breve para que se saiba a real utilidade do uso de glicocorticoides e/ou terapias com citocinas direcionadas no tratamento da COVID-19.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5/8 critérios foram contemplados. Os autores citaram superficialmente os aspectos demográficos do paciente. As informações sobre a condição clínica antes da intervenção foi descrita de forma detalhada, porém, após a intervenção, não apresentam os parâmetros indicativos de melhora, apenas a informação de que o paciente melhorou. Por fim, os próprios autores alertam que se deve aguardar resultados de ensaios clínicos para avaliar a real utilização de glicocorticoides e/ou terapias com citocinas direcionadas, a fim de confirmar as observações feitas a partir deste relato de caso.

TOCILIZUMABE

REVISÃO NARRATIVA \ GRÉCIA E REINO UNIDO

Os autores discutem as diferentes conclusões de estudos sobre o tocilizumabe. Por um lado, Uysal B *et al.* mostram que o tocilizumabe é eficaz para a síndrome de tempestade de citocinas provocada por SARS-CoV-2. Por outro lado, os resultados preliminares do estudo SMACORE mostram que não houve diferença entre os grupos controle e tocilizumabe na mortalidade e internação na UTI. Os autores comentam que o estudo SMACORE tem pouca capacidade de responder à questão da morte e da admissão na UTI, por causa do tamanho da amostra. Discutem que, em sua experiência, no cenário de insuficiência respiratória aguda, o tocilizumabe é eficaz para interromper a doença e, potencialmente, evitar maior deterioração. O estudo Brescia também mostrou que o tratamento precoce com tocilizumabe melhora o resultado em pacientes com síndrome de tempestade de citocinas. No estudo SMACORE, a população foi composta por todos os pacientes hospitalizados, em vez dos mais doentes. Se as conclusões forem confirmadas pelos resultados finais do estudo SMACORE, isso poderá sugerir que nem todos os pacientes hospitalizados se beneficiem do tocilizumabe. Dados recentes mostram que a doença grave de COVID-19 é causada por uma desregulação imune complexa que envolve a produção de citocinas inflamatórias, além de baixa expressão do antígeno leucocitário humano D-relacionado com IL-6 (HLA-DR). Essa desregulação, geralmente chamada de síndrome da tempestade de citocinas associada a COVID-19, parece estar presente em quase todos os pacientes com insuficiência respiratória aguda. O tocilizumabe potencialmente bloqueia essa desregulação imune/reação hiperinflamatória. A síndrome de hiperinflamação está clinicamente bem definida e todos os seus critérios precisam ser levados em consideração quando o tratamento com tocilizumabe é considerado. Os autores expressam sua opinião de que seu uso deve ser restrito a pacientes com evidência da síndrome da tempestade de citocinas, e os ensaios clínicos devem ser projetados com uma definição clínica clara desse evento. Como o tocilizumabe não é um medicamento antiviral e nem todos os pacientes têm tal síndrome, esse seria o principal motivo pelo qual o ensaio clínico falha em mostrar seus benefícios. Além disso, o tocilizumabe pode não ter efeito sobre a coagulopatia causada pela COVID-19. Assim, uma combinação de tratamento eficiente com anticoagulação e tocilizumabe poderia ser mais eficaz que o tocilizumabe sozinho na redução da mortalidade.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliar revisões narrativas. O estudo se confunde entre uma revisão narrativa e um artigo de opinião. Traz críticas válidas aos artigos publicados sobre o tocilizumabe, com considerações sobre qual população de pacientes seriam mais beneficiada pelo tratamento. No entanto, não fica claro como os autores selecionaram os artigos. Além disso, não foram conduzidas avaliações formais de qualidade metodológica.

GLICOCORTICOIDES

ARTIGO DE OPINIÃO \ BRASIL

Pacientes submetidos à terapia de reposição de glicocorticoides (GC) devido à insuficiência da adrenal (IA) representam um grupo altamente vulnerável e podem desenvolver complicações graves devido à infecção por SARS-CoV-2. Os autores descrevem estratégias a fim de evitar que pacientes com IA e com a COVID-19 apresentem uma crise da adrenal. Classificam-se os pacientes que recebem a terapia com GC em dois grupos: 1) pacientes com insuficiência adrenal primária, secundária e terciária que recebem terapia de substituição por GC; e 2) pacientes que recebem doses suprafisiológicas de GC devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Pacientes com IA e sintomas consistentes de COVID-19 devem imediatamente dobrar a dose de reposição de GC e quando não puderem administrar por via oral a dose de GC devem buscar uma unidade hospitalar para a administração por infusão. Recentemente, foi demonstrado por estudos de farmacocinética que uma infusão contínua em bolus de hidrocortisona por via venosa favorece a prevenção e tratamento de crises adrenais durante um grande estresse como se configura a COVID-19. As recomendações da terapia com GC para pacientes com IA e um diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19, com sintomas leves a mais graves, foram: em sintomas leves, 40mg de hidrocortisona pela manhã e na parte da tarde a administração de 20mg ou 10mg de prednisona pela manhã e entre 2,5–5mg na noite, se intensa fadiga; com sintomas mais severos, hidrocortisona 100mg com infusão em bolus (100mg) e em seguida 50mg a cada 6h ou 200mg/dia por infusão intravenosa contínua. Até o momento, não há dados disponíveis para o uso de GC em pacientes em estado crítico da COVID-19. No caso de adultos em ventilação mecânica, muitos dos especialistas preferem não emitir uma recomendação para o uso do GC até que dados de alta qualidade estejam disponíveis na literatura científica.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers* 6/6 foram contemplados. A opinião dos autores foi descrita de forma clara, embora não sejam apresentados muitos estudos na população de pacientes referida. Eles reiteram sobre cuidados a fim de evitar o agravamento da insuficiência da adrenal no contexto da COVID-19.

CÉLULAS-TRONCO

REVISÃO NARRATIVA \ CHINA

Nessa revisão, os autores dissertam sobre o uso de células-tronco mesenquimais (CTM) no tratamento de pacientes com COVID-19. Um estudo com sete pacientes gravemente enfermos que receberam a terapia com CTM por via intravenosa (1 x 10^6 células por quilograma de peso corporal) seguida de 14 dias de observação. O tratamento foi seguro, sem relatos de efeitos adversos. Além disso, a função pulmonar e os sintomas desses sete pacientes melhoraram significativamente dois dias após o início do tratamento. Os autores observaram também que as células-tronco eram negativas para ACE2 e TMPRSS2, sugerindo a improbabilidade de infecção por vírus nas células transplantadas. Em outro

estudo, 24 pacientes com COVID-19 grave foram tratados com CTM. A terapia foi segura e resultou em melhora funcional dos pacientes. Como conclusão, os autores apontam que CTM mostram uma boa resposta clínica para tratamento da COVID-19, uma vez que podem modular a resposta imune para reduzir a lesão pulmonar. Dessa forma, constitui uma estratégia terapêutica promissora.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma revisão abrangente sobre o uso de CTM contra infecções por coronavírus. O artigo foi bem estruturado e detalhado, no entanto, os autores não relatam como, onde e quais foram os critérios para seleção dos artigos incluídos nesse estudo.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. de Chaisemartin C, de Chaisemartin L. **BCG Vaccination in infancy does not protect against COVID-19**. Evidence from a natural experiment in Sweden. 2020. Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3621167 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3621167
2. Lu S, Zhou Q, Huang L, Shi Q, Zhao S, Wang Z, Li W, Tang Y, Ma Y, Luo X, Fukuoka T, Ahn HS, Lee MS, Luo Z, Liu E, Chen Y, Zhou C, Peng D. **Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis**. Ann Transl Med. 2020 May;8(10):627. doi: 10.21037/atm-20-3307.
3. Bhattacharya R, Chowdhury S, Mukherjee R, *et al.* **Pre exposure Hydroxychloroquine Prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a retrospective cohort**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.09.20116806.
4. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, *et al.* **Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.22.20137273. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/06/22/2020.06.22.20137273.abstract
5. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, Marmor S, Hovertsen S, Gronski J, *et al.* **Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Persons Hospitalized with Covid-19**. MedRxiv preprint Doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135095
6. Xia X, Li K, Wu L, Wang Z, Zhu M, Huang B, Li J, Wang Z, Wu W, Wu M, Li W, Li L, Cai Y, Bosco B, Zhong A, Liu X, Lv T, Gan Z, Chen G, Pan Y, Liu C, Zhang K, Xu X, Wang C, Wang Q. **Improved Clinical Symptoms and Mortality on Severe/Critical COVID-19 Patients Utilizing Convalescent Plasma Transfusion**. Blood. 2020 Jun 23:blood.2020007079. doi: 10.1182/blood.2020007079.
7. Fougerousse A C, Perrussel M, Bécherel P A, *et al.* **Systemic or biologic treatment in psoriasis patients does not increase the risk of a severe form of COVID-19**. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. https://doi.org/10.1111/JDV.16761
8. Amaratunga EA, Corwin DS, Moran L, Snyder R. **Bradycardia in Patients With COVID-19: A Calm Before the Storm? Cureus [Internet]**. 2020 Jun 13;12(6):e8599–e8599. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32550090
9. Cai S, Sun W, Li M, Dong L. **A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab**. Clinical Rheumatology (2020) https://doi.org/10.1007/s10067-020-05234-w
10. Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. **Clinical features and the treatment of children with COVID-19: A case series from Wenzhou, China**. J Med Virol. 2020 May 30:10.1002/jmv.26092. doi: 10.1002/jmv.26092. Online ahead of print.
11. Comel AC, Mosaner W, Bragantini D, Lanzafame M. **Rapid radiological improvement of COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab**. Infection. 2020 Jun 15:1-2. doi: 10.1007/s15010-020-01449-w.
12. Devogelaere J, D'hooghe M B, Vanderhauwaert F, D'haeseleer M. **Coronavirus disease 2019: favorable outcome in an immunosuppressed patient with multiple sclerosis**. Neurological Sciences https://doi.org/10.1007/s10072-020-04522-2
13. Facheris P, Valenti M, Pavia G, *et al.* **Complicated coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a psoriatic patient treated with ixekizumab**. International Journal of Dermatology 2020. doi: 10.1111/ijd.15008
14. González-García A, García-Sánchez I, Lopes V, Moreno-Arrones OM, Tortosa-Cabañas M, Elías-Sáenz I, *et al.* **Successful treatment of severe COVID-19 with subcutaneous anakinra as a sole**

treatment. Rheumatology. 2020; 318. Disponível em: https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa318

15. Andrianopoulos I, Papathanasiou A, Papathanakos G, Chaidos A, koulouras V. **Tocilizumab's efficacy in COVID-19 patients is determined by the presence of cytokine storm**. J Med Virol [Internet]. 2020 Jun 22;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1002/jmv.26209
16. Almeida Madson Q.**, Mendonca Berenice B**. Adrenal Insufficiency and Glucocorticoid Use During the COVID-19 Pandemic. Clinics [Internet]. 2020 [cited 2020 June 24] ; 75: e2022. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322020000100415&lng=en. Epub June 12, 2020. https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2022.
17. Yu F, Ji R, Tang Y, Liu J, Wei B. **SARS-CoV-2 infection and stem cells: Interaction and intervention**. Stem Cell Research (2020). https://doi.org/10.1016/j.scr.2020.101859
18. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 26: página 1-página 67

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (25 de junho de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 16/06/2020 na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04445272/Espanha	Produto biológico	Tocilizumabe	Sem comparador	Recrutando	24/06/2020	Fundacion SEIMC-GESIDA; Roche Pharma AG; Dynamic Science S.L.
3	NCT04445285/EUA	Medicamento para fibrose cística	Pulmozyme/rh-Dnase	Placebo	Recrutando	24/06/2020	Jon Simmons; University of South Alabama
4	NCT04446377/EUA	Antineoplásico	Apilimod Dimesylate Capsule	Placebo	Ainda não recrutando	24/06/2020	AI Therapeutics, Inc.; Yale University
5	NCT04445935/Qatar	Anticoagulante	Bivalirudin	Tratamento padrão	Recrutando	24/06/2020	Hamad Medical Corporation
6	NCT04445389/Coreia do Sul	Vacina	GX-19 (Vacina de DNA que expressa o antígeno da proteína S da SARS-CoV-2)	Placebo	Recrutando	24/06/2020	Genexine, Inc.
7	NCT04446104/ Singapura	Antimalárico; Aniparasitário; Suplementos	Hidroxicloquina; Ivermectina; Zinco;	Povidone-Iodine; Vitamina C	Recrutando	24/06/2020	National University Hospital, Singapore
8	NCT04445220/País não declarado	Terapia celular	SBI-101 (células estromais mesenquimais humanas alogênicas e dispositivo de plasmaférese)	Placebo	Ainda não recrutando	24/06/2020	Sentien Biotechnologies, Inc.
9	NCT04445623/Itália	Anticoagulante	Prasugrel Hydrochloride	Placebo	Ainda não recrutando	24/06/2020	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona; University of Milan
10	NCT04445246/Qatar	Medicamento para hipertensão arterial pulmonar	ILOPROST	Sem comparador	Recrutando	24/06/2020	Hamad Medical Corporation

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 16/06/2020 na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
11	NCT04446429/Brasil	Inibidor da alta redutase; Antiparasitário; Antibiótico	Dutasteride + Ivermectina + Azitromicina	Ivermectina + Azitromicina	Ainda não recrutando	24/06/2020	Applied Biology, Inc.
12	NCT04445311/Egito	Antiparasitário	Ivermectina	Sem comparador	Recrutando	24/06/2020	Zagazig University
13	NCT04445467/País não declarado	Antiviral	Favipiravir	Placebo	Not yet recruiting	24/06/2020	Bayside Health
14	NCT04445454/Bégica	Terapia celular	Células-tronco mesenquimais	Sem comparador	Recrutando	24/06/2020	University of Liege
15	NCT04445428/Guiné-Bissau	Vacina	Vacina oral contra pólio	Sem comparador	Ainda não recrutando	24/06/2020	Bandim Health Project
16	NCT04444986/Turquia	Antiviral	Favipiravir referência troca para genérico	Favipiravir genérico troca para referência	Completo	24/06/2020	Kocak Farma; Novagenix Bioanalytical Drug R&D Center; Farmagen Ar-Ge Biyot. Ltd. Sti

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares- EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)
104	15/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972